



TITLE:

限局性膀胱アミロイドーシスの1例

AUTHOR(S):

松ヶ角, 透; 鴨井, 和実; 針貝, 俊治; 稲垣, 哲典; 木村, 泰典; 平原, 直樹; 邵, 仁哲; 中川, 修一; 河内, 明宏; 三木, 恒治

CITATION:

松ヶ角, 透 ...[et al]. 限局性膀胱アミロイドーシスの1例. 泌尿器科紀要 2011, 57(8): 439-443

ISSUE DATE:

2011-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/145944>

RIGHT:

許諾条件により本文は2012-09-01に公開

限局性膀胱アミロイドーシスの1例

松ヶ角 透¹, 鴨井 和実¹, 針貝 俊治¹, 稲垣 哲典¹
 木村 泰典¹, 平原 直樹¹, 邵 仁哲¹, 中川 修一²
 河内 明宏¹, 三木 恒治¹

¹京都府立医科大学泌尿器科教室, ²中川クリニック

LOCALIZED AMYLOIDOSIS OF THE URINARY BLADDER: A CASE REPORT

Toru MATSUGASUMI¹, Kazumi KAMOI¹, Shunji HARIKAI¹, Tetsunori INAGAKI¹,
 Yasunori KIMURA¹, Naoki HIRAHARA¹, Jintetsu SOU¹, Shuichi NAKAGAWA²,
 Akihiro KAWAUCHI¹ and Tsuneharu MIKI¹

¹The Department of Urology, Kyoto Prefectural University School of Medicine

²Nakagawa Clinic

Amyloidosis is characterized by extracellular deposition of abnormal insoluble fibrils, which cause structural and functional disorders. Amyloidosis is classified into systemic and localized amyloidosis. Localized amyloidosis in individual organs is uncommon. We report a rare case of localized form of primary amyloidosis of the urinary bladder. A 76-year-old male visited our hospital with a complaint of macroscopic hematuria. Cystoscopy showed submucosal hematoma in the anterior wall and broad-based mass occupying the trigone without normal mucosa covered by calcification. Transurethral biopsy and resection were performed. Histopathological diagnosis was AL type amyloidosis occupying submucosal extracellular space. We gave the patient occlusive dressing with dimethyl sulfoxide. In 12 months, cystoscopy and magnetic resonance imaging revealed improvement of the mass-like lesion in the bladder wall.

(Hinyokika Kyo 57 : 439-443, 2011)

Key words : Amyloidosis, DMSO

緒 言

アミロイドーシスとは線維構造をもつ特異な蛋白質であるアミロイドが細胞外に沈着し機能障害を起こす病態であり、全身性と限局性に大きく分けられる。限局性アミロイドーシスの治療は外科的手術が中心であるが、経尿道的切除に加え dimethyl sulfoxide (DMSO) の経皮的吸収療法（密封包帯療法）を施行した限局性膀胱アミロイドーシスの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：76歳，男性

主訴：肉眼的血尿

既往歴：2型糖尿病；食事療法と薬物療法でコントロール良好

家族歴：特記事項なし

現病歴：2007年9月肉眼的血尿を主訴に近医泌尿器科を受診した。膀胱鏡・膀胱生検・分腎尿採取施行するも悪性所見を認めず、経過観察とされた。2008年10月再度肉眼的血尿を認めたため膀胱鏡を施行したところ、膀胱内に凝血塊、粘膜下出血を認めたが止血剤に

て肉眼的血尿は消失した。以後約3カ月ごとに増悪軽快を繰り返すため、2009年7月当科紹介受診となった。

現症：血圧 154/80 mmHg, 脈拍 85 回/分, 体温 35.6°C. 意識清明. 呼吸音は正常. 心音は正常で心雑音を聴取せず. 腹部は平坦で圧痛は認めず. 四肢の関節, 中手指関節にリウマチ様の腫脹, 変形を認めず, 関節可動域制限を認めなかった。

初診時検査成績：血球算定検査, 生化学検査に明らかな異常所見なし. 尿沈渣にて赤血球100個以上/1視野, 白血球 5~10個/1視野であった. 自然尿細胞診は class II であった。

膀胱鏡検査所見：膀胱内に多数の粘膜下出血を認めた. 特に両側尿管口・三角部を中心に隆起性病変を認めた. いずれにも乳頭状の腫瘤は認めなかった (Fig. 1).

MRI 検査：全集性に膀胱壁の肥厚, 多数のポリープ状の隆起性病変を指摘され慢性膀胱炎や間質性膀胱炎が疑われた (Fig. 1).

以上の所見より, 止血と組織学的診断を目的に, 2009年8月10日, 経尿道的に膀胱生検 (粘膜下を含む) と止血凝固術を施行した。

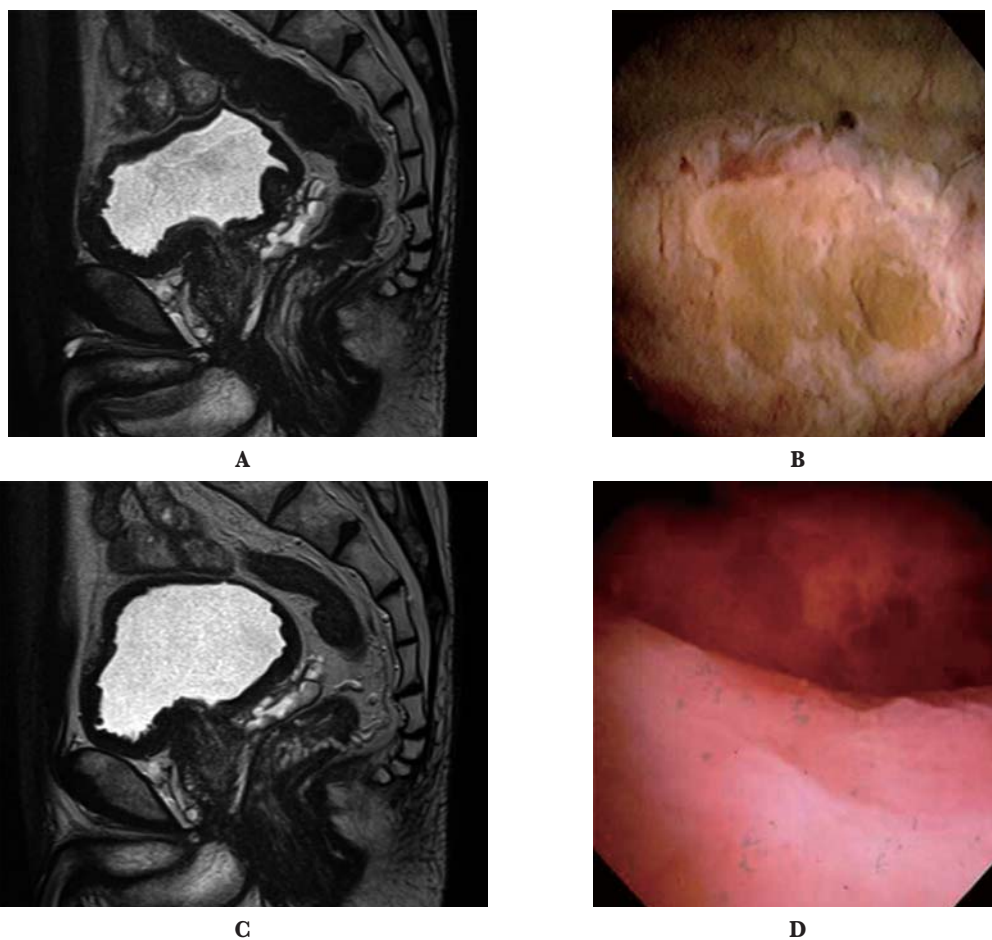


Fig. 1. Pre treatment findings on (A) MRI with T2WI sagittal view and (B) cystoscopy which shows broad-based mass occupying the trigon without normal mucosa covered by calcification. Twelve months after initiation of DMSO-ODT revealed improved mass-like lesion at trigon on (C) MRI and (D) cystoscopy.

生検組織の病理組織学的診断：生検された組織では hematoxylin-eosin (HE) 染色において好酸性で均質無構造・硝子状を示す線維状構造物を認めた。Congo red 染色を行ったところ線維状構造物は赤橙色に染色され、さらに偏光顕微鏡で緑色の複偏光性を示したた

め膀胱アミロイドーシスと診断された。さらに過マンガ酸カリウム処理にて感受性を認めず、免疫染色にてすべてのアミロイドに存在するアミロイドP蛋白が陽性であった。また、AA型アミロイドの前駆物質であるアミロイドAが陰性であることよりAL型アミロ

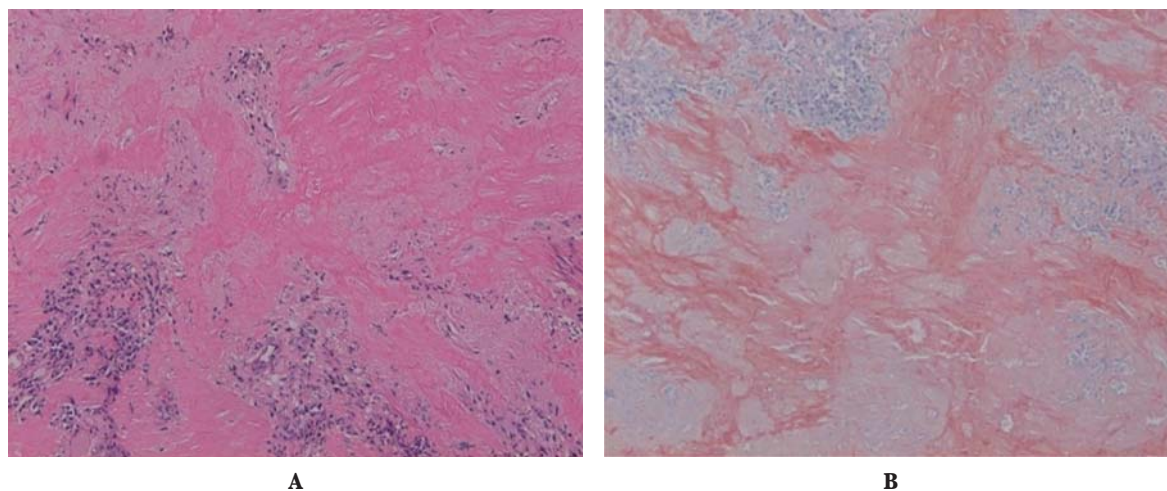


Fig. 2. Localized amyloidosis of urinary bladder. (A) Lymphatic nests surrounded by extracellular hyaline deposits (H & E, $\times 200$). (B) Positive congo red stain corresponds to hyaline deposits (Congo red, $\times 200$).

イドーシスと診断した (Fig. 2). これらの所見はすべての生検部において同様に認められた.

臨床経過: 病理組織学的にアミロイドーシスと診断されたため全身検索を行った. 尿中 Bence Jones 蛋白は陰性, 尿中M蛋白も陰性, 血清アミロイドAの増加は認められなかった. 手関節単純写真にて関節腫脹・骨びらん・皮下結節などの異常を認めず, 上下部消化管内視鏡検査で胃, 十二指腸, 大腸などにアミロイド沈着を認めなかった. 心超音波, ホルター心電図, 骨髓所見にても異常は認めず, 以上より本症例を限局性膀胱アミロイドーシスと診断した.

この結果に基づいて DMSO による経皮的密封吸収療法 (ODT: occlusive dressing technique) を開始した. 具体的には50% DMSO 7 ml をガーゼに浸し1日1回眠前に2時間連日経皮的に投与した.

治療前には10~15日/月の肉眼的血尿を認めたが, 12カ月後には0~5日/月にまで改善した. 12カ月後のMRIでは全体的な壁肥厚は残存するが腫瘤状の壁肥厚は認められず, 膀胱鏡においても三角部の石灰化を伴った隆起性病変は消失していた (Fig. 1). 12カ月経過した現在も患者の希望により同量・同頻度にてDMSO-ODT療法を継続している.

考 察

アミロイドーシスは線維構造をもつ特異な蛋白であるアミロイド線維を主とするアミロイド物質が, 全身諸臓器の細胞外に沈着することによって機能障害を引き起こす一連の疾患群である. 病理学的には Congo red 染色陽性であり, 偏光顕微鏡で緑色の偏光を呈する.

アミロイドーシスには全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスがあり, 1993年の厚生省特定疾患調査研究班の分類が広く用いられている (Table 1).

全身性の中では自己免疫疾患や透析によるアミロイドーシスの頻度が高く, 限局性では脳・内分泌・皮膚・角膜・消化管・尿路・呼吸器などに発生しやすく, 膀胱への限局性のアミロイド沈着は比較的稀であるとされている¹⁾.

限局性結節性アミロイドーシスのアミロイド蛋白はAL型が多いとされている. 同様にAL型の多い全身性免疫グロブリン性アミロイドーシスとの鑑別が重要であり, 具体的には多発性骨髄腫や関節リウマチなどの基礎疾患の除外が必要である. 全身性アミロイドーシスの否定のためには, 尿中 Bence Jones 蛋白陰性, 血清蛋白分画正常, 直腸生検正常という条件を満たすことが必要とされる²⁾.

自験例では関節腫脹・骨びらん・皮下結節などのエピソードを認めず, 関節リウマチの診断基準を満たさなかった. また, 血清蛋白部分画正常M蛋白陰性・血清アミロイドAの増加を認めず, 尿中 Bence Jones 蛋白が陰性であったことから多発性骨髄腫も否定された. さらに, 上下部内視鏡検査で腸管にアミロイド沈着を認めず, 全身性アミロイドーシスが否定されたことによって, 本症例を膀胱に発生した原発性限局性アミロイドーシスと診断した.

2001年三浦らによる60例の報告³⁾に今回調べた10例を加えた検討 (Table 2) によると, 性別では男性に若干多く, 年齢は24~83歳で認められ, 平均年齢は57.9歳であった. 臨床症状では肉眼的血尿を主訴とすることが圧倒的に多く, 部位別では三角部・後部に多く認める. 限局性膀胱アミロイドーシスに対する治療法として, 膀胱全摘は1981年までに2例, 2003年に1例, 計3例に対し行われている. 膀胱部分切除についても1986年までに7例に対して施行されたが, 以後の報告はない. 最近の報告ではTURやDMSOといった膀胱温存治療が選択されている傾向にある.

Table 1. Classification of amyloidosis

I. 全身性アミロイドーシス	代表的アミロイド蛋白
1. 免疫グロブリン性アミロイドーシス	
1) AL アミロイドーシス	AL
2) AH アミロイドーシス	AH
2. 反応性 AA アミロイドーシス	AA
3. 家族性アミロイドーシス	ATTR, AA など
4. 透析アミロイドーシス	Aβ2M
5. 老人性アミロイドーシス	ATTR
II. 限局性アミロイドーシス	
1. 脳アミロイドーシス	Aβ
2. 内分泌アミロイドーシス (甲状腺, 膵臓, 心臓)	Acal, ALAPP
3. 皮膚アミロイドーシス	AD
4. 角膜アミロイドーシス	Alac
5. 限局性結節性アミロイドーシス (膀胱, 肺, 喉頭, 消化管)	AL

厚生省特定疾患調査研究班新分類 (1993) 一部改変

Table 2. Localized amyloidosis of bladder in Japan

年齢		
24-83歳		平均57.9歳
臨床症状		
肉眼的血尿	58例	82.90%
顕微的血尿	2例	2.90%
膀胱炎症状	2例	2.90%
血尿と膀胱刺激症状	7例	10.00%
その他	1例	1.40%
部位		
後壁	23例	32.90%
三角部	25例	35.70%
右側壁	15例	21.40%
左側壁	19例	27.10%
前壁	20例	28.60%
頂部	8例	11.40%
不明	5例	7.10%
治療法		
TUR	32例	45.70%
膀胱部分切除	6例	8.60%
膀胱全摘	3例	4.30%
DMSO	9例	12.90%
DMSO + TUR	5例	7.10%
DMSO 中止後保存的療法	1例	1.40%
尿路変更	1例	1.40%
保存的療法	13例	18.60%

DMSO は分子量78.13の dipolar な溶媒であり、薬理作用としては浸透促進作用、局所麻酔作用、沈静作用、抗炎症作用、アミロイド沈着抑制作用などが挙げられる。なかでも組織浸透作用は特徴的であり、組織障害なく皮膚から迅速に吸収される。90% DMSO 溶液を皮膚に塗布した場合、5分後に血中に認め、4～6時間で最高血中濃度が得られる。この plateau は36～72時間持続し、1週間で40%排出されると報告されている⁴⁾。投与方法としては経皮的吸収療法、静注、膀胱内注入などが挙げられる。DMSO は溶解性が高く、迅速に体内に分布されることを考慮すると投与方法はどの方法を選択しても同様な効果があると考えられる⁴⁾。

DMSO は無色透明の液体であり、低毒性とされるが、経皮的吸収療法の副作用としてはほぼ全例にガーリック様の口腔内臭気を伴い、味覚異常(約50%)、発赤、水疱、掻痒など局所皮膚炎(3.5%)などが挙げられる。その他膀胱内注入で膀胱刺激症状、内服で嘔気や、味覚異常、注腸投与で下痢などの副作用がある³⁾。

自験例においても報告に基づき TUR の選択を第一に検討したが、両側尿管口周囲に隆起性病変を認めていたことより TUR による根治的な治療は困難であると判断し、出血部位に対する TUR を可及的に施行し、追加でDMSOの投与を選択した。DMSO 膀胱内

注入療法は、通院期間が頻回になること、手技的に煩雑であることより、50% DMSO 7ml を1日1回眠前に2時間連日経皮的に投与する ODT 療法(DMSO-ODT)を選択した。

これまでにアミロイドーシスに対する DMSO の有効性については1976年 Osserman, Isobe ら⁵⁾による報告以来、ODT 療法を含め多数の報告がある^{6,7)}。膀胱限局性アミロイドーシスに対する DMSO-ODT 療法は4例の報告があり、1～6カ月施行した時点でDIPやCTなどの画像診断にて改善が認められている。自験例において、施行から12カ月経過した段階で膀胱鏡・MRIなどの画像所見においても改善が認められており、DMSA-ODT 療法の有用性が示唆された。

治療後の長期経過については、Malek ら⁸⁾は6例の限局性膀胱アミロイドーシスに対して3～12カ月間DMSO 膀胱内注入を行った結果、膀胱全摘が必要となったのは1例のみであったとしている。本邦における DMSO-ODT 療法では、多くの場合で症状の改善が認められ、膀胱全摘を回避しつつ投与量の減量が可能であったとされている^{6,7,9)}。

限局性膀胱アミロイドーシスの生命予後は比較的良好であり、外科的治療を必要とする病勢進行例も少ないことから、血尿のコントロールを目的としたDMSOによる膀胱温存治療は第一選択とすべきであり、6カ月～1年以上の治療継続を行ったうえで、腫瘤の縮小・血尿の軽快を認めない場合にのみ膀胱全摘除術を含めた外科的治療を検討すべきであると考えられた。

結 語

肉眼的血尿を主訴に来院し膀胱生検にて診断されDMSO-ODT 療法が有効であった限局性膀胱アミロイドーシスの1例を経験した。

文 献

- 1) 寺崎久泰, 安藤由喜雄: アミロイドーシスの基礎と臨床. 池田修一編. 第1版, pp 253-257, 金原出版, 東京, 2005
- 2) Maleck RS, Green LF and Farrow GM: Amyloidosis of urinary bladder. Br J Urol **43**: 189-200, 1971
- 3) 三浦浩康, 佐藤英樹, 城戸啓治: 限局性尿管・膀胱アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **63**: 614-618, 2001
- 4) 高杉 潔: アミロイドーシスの診断と治療. 医学のあゆみ **182**: 647-651, 1997
- 5) Osserman EF, Isobe T and Farhangi M: Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) in the treatment of amyloidosis. 553-564, Academic Press, London, New York, San Francisco, 1976
- 6) 加藤祐司, 須江洋一, 藤井敬三, ほか: 限局性尿

- 管・膀胱アミロイドーシスに対する Dimethyl sulfoxide (DMSO) の経皮的吸収療法が奏功した 1 例. 泌尿紀要 **46** : 421-424, 2000
- 7) 武田利和, 小堺紀英, 池内幸一 : Dimethyl sulfoxide (DMSO) 経皮的吸収療法が奏功した膀胱アミロイドーシスの 2 例. 日泌尿会誌 **96** : 705-708, 2005
- 8) Malek RS, Wahner-Roedler DL, Gertz MA, et al. : Primary localized amyloidosis of the bladder : experience with dimethyl sulfoxide therapy. J Urol **168** : 1018-1020, 2002
- 9) 森山浩之, 沖真実, 梶原 充, ほか : Dimethyl sulfoxide (DMSO) の経皮的吸収療法が奏功した原発性限局性膀胱アミロイドーシスの 1 例. 西日泌尿 **70** : 443-446, 2008

(Received on December 21, 2010)
(Accepted on April 3, 2011)